

## **A természetes immunitás jelentősége az immunhomeosztázisban és az immunpatológiai kórképekben**

**Dr. Petrányi Győző**

Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest

### ***A természetes és az adaptív immunitás kialakulása és jelentősége a fajfejlődésben.***

Az élő szervezetek külső és belső kóroki hatásokkal szembeni védelmét az evolúció során kialakult immunrendszer működése biztosítja. A fertőző ágensek, valamint az idegen, élő és élettelen anyagok szervezetbe jutásának megakadályozását, elpusztítását, semlegesítését és eliminációját a komplex immunmechanizmus végzi, mely két egymásra épülő és egymást kiegészítő rendszer működésén alapszik. A „természetes” immunitás az ősi rendszer, mely igen gyors, eredményes, de nem specifikus védekező aktivitást képes kifejteni, míg az „adaptív” immunitás a károsító betolakodókat célzottan, illetve fajlagosan képes elpusztítani a specifikus humorális és sejtközvetített elemei, valamint memória tulajdonsága révén. A kétféle immunfunkció elkülönítése végeredményben mesterkélt, mert a fejlett élőlényekben a különböző kórokozókkal szembeni védekezésben mindkettő egyidejűleg vesz részt, különböző mértékben biztosítva a szervezet immunrendszerének komplex működését és egyensúlyát (immunhomeosztázis). Didaktikai szempontból azonban fontos jellemezni a két rendszerben szerepet játszó faktorokat és azok működését. Az 1. táblázat foglalja össze a legfontosabb különbségeket, melyekből kiemelhető, hogy a természetes immunválasz azonnali és receptorai tág határok között ismerik fel a testidegen molekulákat, szemben az adaptív immunválasszal, mely igen kis antigén részletek elkülönítésére képes, és specifikus humorális és sejthez kötött klonális differenciálódáson alapuló immunreakciót alakít ki.

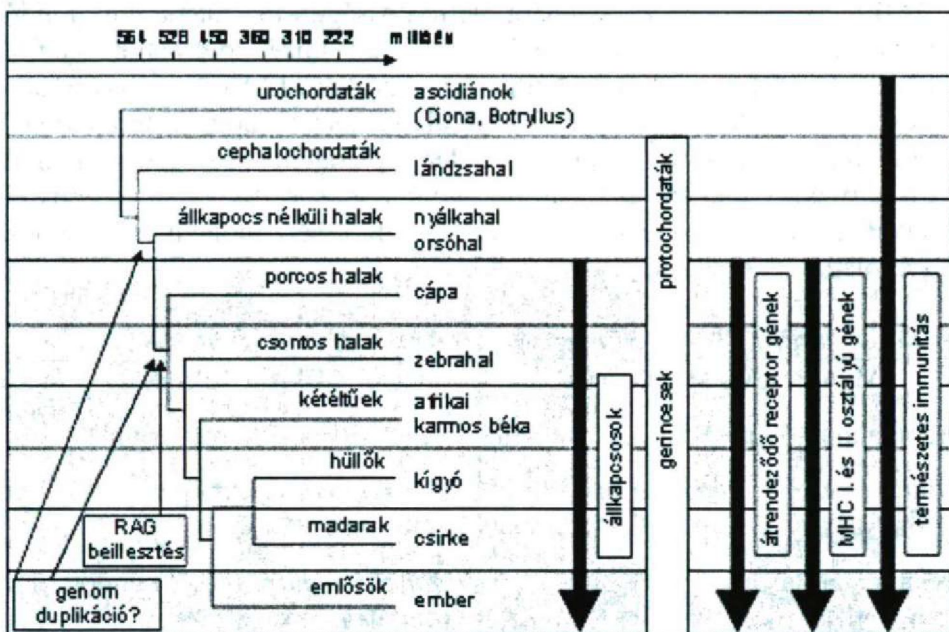
1. táblázat. A természetes és a szerzett (adaptív) immunitás legfontosabb különbségei

Immunitás	
Természetes	Adaptív
patogének felismerése csírvonalban kódolt receptorokkal	patogének felismerése célzottan kialakított receptorokkal
receptorok széles specificitásúak sok rokon molekulaelemet ismernek fel <i>PAMPs</i>	receptorok igen szűk specificitással rendelkeznek, <i>epitópokat</i> ismernek fel
Pattern Recognition Receptors <i>PRRs</i>	specifikus receptorok <i>BCR</i> , <i>TCR</i>
<i>PAMPs</i> poliszacharidák és polinukleotidák a patogénekben általános struktúrák hiányoznak a gazdaszervezetben	<i>epitópok</i> , polipeptidstruktúrák, melyek az egyes patogénekre jellemzőek
azonnali immunválasz	lassú (3–5 nap) immunválasz klonális differenciálódást igényel
nincs memória az előzetes találkozást követően	memória kialakul
minden metazoában működik	csak gerincesekben működik

A természetes és adaptív immunitás kialakulásának főbb lépéseit a fajfejlődést tükröző 1. ábrán mutatjuk be. A természetes immunitás legfontosabb elemei már a gerinctelen primitív élőlényeknél megjelentek. Még ma is a természetes immunitás az egyedüli immunvédekezés egyes fajokban, mint pl. a szivacs állatokban vagy a rovarokban. A fejlett élőlényekben szintén fennmaradtak ezek az elemek és funkciók, fontos kisegítő szerepet játszva az adaptív immunitás mellett. Az adaptív immunitás kialakulását a változatosságot és az eltérések kialakításának képességét (diverzitás) biztosító genetikai elemek megjelenése tette lehetővé. Ezek a csontos állkapcsokkal rendelkező halakban kb. 600 millió évvel ezelőtt jelentek meg, melyek a fejlődés „big-bang” (a nagy változás) eseményéhez fűződtek. Az ekkor kialakult génműködések közül a legjelentősebb a RAG 1,2 rekombinációt aktiváló gének (gének átrendeződés) és az RSS rekombinációs szignál szekvencia gének (a gének átrendeződését megindító és a sorrendiségét szabályozó genetikai egységek) megjelenése volt. Ennek eredményeképpen létrejött a génátrendeződés, a és a változatosság genetikai biztosítása, valamint a domen



struktúra (a molekula funkciót biztosító egységes szerkezeti eleme) és a kettős spirális molekuláris szerkezet. Mindez lehetővé tette a változatosság- és variabilitás- génkomplexumainak kifejlődését, vagyis az immunoglobulin géncsalád és a fő hisztokompatibilitási rendszer kialakulását.



1. ábra. A természetes és adaptív immunitás szerepe és megjelenése a fajfejlődés során. Adaptív immunitás fejlődése az evolúció során. M Kasahara et al. *Trends Immunol*, 2004, 25, 105-11

### A természetes immunitás molekuláris elemei, receptorai és azok működése

A természetes immunitás funkciójának hátterét sejtek képezik, melyek között a fagocita-, a monocita/dendritikus- (ujjszerű nyúlványokkal rendelkező) és a természetes ölü- (NK-) sejtek a legősibbek, valamint az ezek felszínén elhelyezkedő receptor/akceptor struktúrák, továbbá a keringésben és szövetnedvekben található szolúbilis aktív biomolekulák. A természetes immunitás működésével kapcsolatban fontos hangsúlyozni, hogy a fajfejlődés kezdeti szakaszában az élőlényeknek fel kellett ismerni és el kellett pusztítani az egyed integritását veszélyeztető minden nem saját/idegen károsító struktúrát. A legnagyobb veszélyt jelentő struktúrákat a patogén kórokozók, toxikus anyagok, nekrotikus folyamatok és endogén lebomlási termékek jelentették. A patogének esetében a véde-

kező szervezet számára az idegen struktúrát a cukor-, lipid- és szílsav-komponensek képezték. Ezek a komponensek azonosak a patogének többségében, és nem egy adott struktúrát, hanem bizonyos molekuláris mintázatokat képviselnek (Pathogen Associated Molecular Pattern, PAMP). A patogének számára létfontosságú (a magasabb rendű szervezetekben elő nem forduló) struktúrák közé sorolhatók még a mikrobiális poliszacharidok, lipopoliszacharidok (LPS) és a bakteriális DNS- és RNS-fragmentumok. Ez az alapja annak, hogy a természetes immunitás receptormolekulái minden patogént válogatás nélkül felismernek, szemben az adaptív immunitás specifikus receptoraival, melyek a károsító ágensre jellemző egyedi fehérjemolekulával lépnek kapcsolatba (2. táblázat).

2. táblázat. PAMPs = Pathogen-Associated molecular Patterns

Molekuláris struktúrák	Előfordulnak
nem találhatók a gazdaszervezetben	<i>flagellin</i> (Flagella baktérium)
számos patogén kórokozóban azonosak	<i>peptidoglikán</i> (Gram pos. baktérium)
relatív stabilak	<i>lipopoliszacharida</i> (LPS-endotoxin, Gram neg. bakt.)
	<i>kettős szálú RNA</i> (vírusok, növények, állatok genomjában vagy a gazdasejtben indukált dsRNA)
	<i>metilálatlan DNA</i> (számos eukariótában található CpG elem)

A természetes immunreakciót indukáló exogen molekulák (PAMP) mellett ma az érdeklődés a másik az endogén csoportra irányul, melyek a szövetek és a sejtek károsodását jelző citoplazmában szintetizált molekulák. Ezeket Alarminoknak nevezzük. Általában traumákra passzívan vagy aktívan szekretált gyulladást és regenerációt előidéző molekulák igen változatos hatással rendelkeznek. A 3. táblázat bemutatja a legfontosabb Alarminokat és azok által kiváltott hatásokat. Ezek közül pl. a HMGB1 (High Mobility Group Boks. I) expressziója szerepet játszik a következő patológiai állapotokban: sepsis, arthritis, atherosclerosis, SLE,



psoriasis, hepatitis, malignitás, infarktus és több más akut és krónikus betegség előidézésében.

*3. táblázat. A természetes immunitás által felismert endogén molekulák*

<b>Endogén DAMPS</b>	
<b>megnevezés</b>	<b>hatás</b>
HMGBI	kemotaktikus aktivitás
S100 protein	angiogenetikus hatás
HSP	immunstimuláció
IL-1 $\alpha$	összejtborzás és -differentiálódás
húgysav	szövetregeneráció
Defensin	speciális gyulladások az erekben
Galectin	gyulladások citokin szekréció
Thymosin	dendritikus sejt érés

*Alarminok: traumákra passzívan vagy aktívan szekretált gyulladást és regenerációt előidéző molekulák.*

A patogének molekuláris mintázatát felismerő receptorok (Pattern Recognition Receptors, PRR) elsősorban azokon a sejteken találhatók meg, melyek a kórokozókkal először találkoznak, vagyis a makrofágokon és a dendritikus sejteken. Ezeket a struktúrákat a 4. táblázatban foglaltuk össze. Fontos hangsúlyoznunk, hogy ezek között az utóbbi időkben felismert Toll-szerű és komplement receptorok játszanak kiemelt szerepet, hiszen ezek már a sejtaktiváláshoz szükséges jelátviteli rendszereket is igénybe veszik. Az így létrejött stimulációk eredményeként a különböző sejtpopulációkban már nemcsak az ún. „riasztó citokinek” (TNF: Tumor Nekrózis Faktor) és IL-1 (Interleukin-1)) szekréciója indul meg, hanem az adaptív immunitás aktivációjához szükséges szelektív citokineké is, melyek megindítják a T-, B- és NK-sejtek funkcióját.

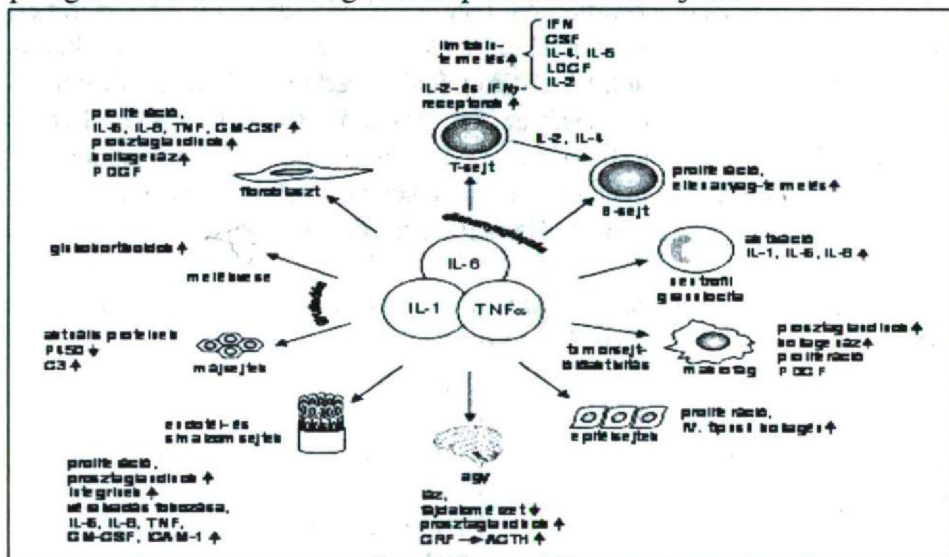
*4. táblázat. A természetes immunitás antigén felismerő receptorai. PRRs = Pattern Recognition Receptors*

<i>Szolubilis receptorok</i> C4 és C2, C3 opszoninok	opszonizáció
<i>Fagocitózis receptorok</i> mannóz	fagocitózis
<i>Toll-like receptorok</i> TLR1 – TLR 13	jelátvitel, citokin szekréció IL-1, TNF kemokinek

*Következmény: gyulladás, adaptív immunválasz kiváltása.*

A természetes immunitás igen fontos ősi elemei a szolubilis molekulák, melyek elsősorban a kórokozók megkötésében és elpusztításában vesznek részt. Ezen molekulák mellett rendkívül hatékony fiziko-kémiai rendszerek is működnek, mint pl. Pro-opiomelanokortin és ezek peptid-származékai, Nitric Oxide (NO) szintetáz-szerű molekulák, a Profenol-oxidáz (PO) és a pro-PO kaszkád. Ide tartoznak még a lizoszomális enzimek és más antibakteriális proteinek (defenzinek, cecropinek, stb.). Mindezen molekulák és rendszerek megtalálhatók a fejlett élőlényekben, így az emberben is, továbbá fellelhetők azok, az ezekkel analóg molekulák is, melyek hasonló funkciót látnak el a magasabb rendű szervezetekben, mint pl. a gyulladás kémiai mediátorai, az opioid peptidek, a neurotranszmitterek, az endorfin stb.

A fajfejlődés során kialakuló természetes immunitás egyik legkorábbi védekezési mechanizmusához tartoztak a *komplement rendszer* egyes elemei. A komplement rendszert proteolitikus enzimaktivitású fehérjék, inhibitorok, receptorfehérjék és egyéb komponensek alkotják. Ez a rendszer, mely a fejlett élőlények immunrendszerének egyik legfontosabb eleme, elsősorban az extracelluláris patogénnel szemben nyújt nem specifikus védelmet. A rendszer komponensei meghatározott lépések sorozatán keresztül aktiválódnak két egymástól eltérő úton. A klasszikus út folyamatát az antigén-antitestkapcsolódás, az alternatív út reaktiválását pedig a szénhidrátokat megkötni képes lektinek indítják el.





A természetes immunitással és a gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos citokinek jellemző tagjai az interferonok, a tumor nekrozis faktor és az interleukin család tagjai, melyek a citokinek külön csoportját képezik. A komplement receptorok a baktérium molekuláris komponenseinek megkötése során aktiválják a sejteket, majd beindítják a citokin- és akutfázis fehérjék termelődését. A citokineket a vírus- és baktériumfertőzések, traumák és sokk hatására elsősorban a monociták, fagociták, hízósejtek,  $\gamma/\delta$  T-sejtek, fibroblasztok és endotél sejtek termelik és juttatják a környezetbe. Az akut fázis reakció során a  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 és IL-1 citokinek játszanak fontos szerepet pleiotrop (különböző hatásokkal rendelkező) átfedő biológiai hatásukkal, melyet a 2. ábrán mutattunk be. Ebbe a csoportba sorolhatók az interferonok is, melyek elsősorban a vírusfertőzésekkel szembeni védekezésben játszanak alapvető szerepet. Az IL-1, IL-6 és  $\text{TNF}\alpha$  citokinek az akut fázis fehérjék felszabadulását, többek között a prosztaglandinok, integrinek, kemokinek és az enzimek mennyiségét és aktivitását fokozzák. Autokrin reguláció (saját funkciót befolyásoló hatás) révén serkentik más citokinek termelését, pl. IL-8, IFN, TNF, stb. A magasabb rendű szervezetekben ezek a citokinek a gyulladásos folyamatok kialakulásáért felelősek, serkentik a glukokortikoidok termelését, fokozzák a véralvadást, de egyidejűleg a fajlagos immunitásban résztvevő sejtek aktiválódását, proliferációját és differenciálódását is szabályozzák. A TNF (Tumor Nekrozis Faktor) a baktériumokból származó endotoxin hatására szabadul fel és szerepet játszik az IL-1- és IL-6-termelés megindulásában. Hatása gyakorlatilag megegyezik az előbb említett citokinokéval, de elnevezésének megfelelően daganatpusztító hatással rendelkezik az apoptózis (aktív sejt önpusztító funkció) folyamatán keresztül (ez a primitív élőlények egyéb szöveti sejtjeire is vonatkozik). Az interferonok (IFN) három típusa ismeretes, az  $\text{IFN}\alpha$ ,  $\text{IFN}\beta$  és  $\text{IFN}\gamma$ . Az  $\text{IFN}\gamma$  – melyet az NK- és a  $\gamma/\delta$  T-sejtek termelnek – amellet, hogy aktiválja a mononukleáris és  $\text{Th1}$  sejteket a gyulladásos folyamatban, növeli a sejtközvetített immunválaszt az MHC molekulák expressziójának és az NK-, valamint  $\text{CD8}^+$  T-sejtek citolitikus aktivitásának növelésével. Az IL-10 citokint főleg az aktivált  $\text{Th2}$ -sejtek, B sejtek, monociták és keratinociták (a bőrben található monocita/dendritikus sejtek) termelik. E citokin a makrofágokra és az antigénprezentáló sejtekre gyakorolt hatása révén befolyásolja a  $\text{Th1}/\text{Th2}$  egyensúly kialakulását. Az IL-12 citokinnek, melyet számos sejt közül a makrofágok is szintetizálnak, fontos szerepe van a természetes immunitás folyamatában azáltal, hogy elősegíti az intracelluláris baktériumok,



gombák és protozoonok elpusztítását. Ugyanakkor jelentős tulajdonsága, hogy aktiválja az NK- és a citotoxikus effektor sejteket, és részt vesz a Th1 sejtek kialakulásában és proliferációjában részben az általa indukált IFN $\gamma$ -termelés serkentésével. Ebben a csoportban említhetők még a kemokinek, melyek a sejtek adhézióját és odairányítását fokozzák.

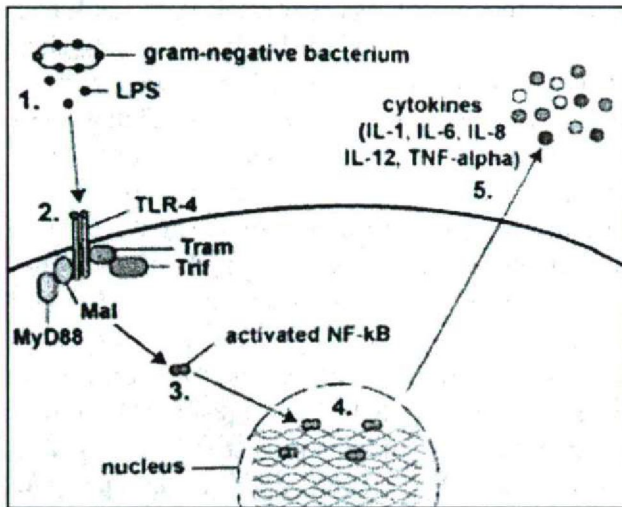
### ***A természetes immunitás sejtjes elemei és azok szerepe a védekezésben***

A természetes védekezés egyik legfontosabb sejtjes eleme a *monocita*, illetve a *makrofág*. Ezt a sejtet és a hozzá kapcsolódó fagocitózis jelenségét Mecsnyikov írta le az 1800-as évek második felében. Véletlen kísérlet során fedezte fel ezt a funkciót, amikor egy tengeri csillag lárvájába rózsatüskét szúrt. Egy nap múlva a tüskét nyúlványokkal rendelkező sejtek vették körül, majd két nap múlva a tüske eltűnt, mert a sejtek „felfalták”, fagocitálták. Ezek a sejtek amöboid mozgással haladva bekebelezik a baktériumokat és minden más idegen anyagot, melyek a szervezetbe jutnak. Az egyes partikulumok bekebelezése endocitózissal, illetve pinocitózissal történik a partikulum nagyságától és halmazállapotától függően. Az egyes partikulumok a fagocitasejtek felszínéhez a sejtek receptorai és az azokhoz kapcsolni képes „opszoninok” segítségével kötődnek. A receptorok között a legfontosabbak az immunglobulinok Fc receptor családjá és a komplement komponenseket kötő C3 és C1 receptor és az utóbbi időben emberekben is felismert Toll-like receptor család. Opszonizáló (összekapcsolódást segítő) hatással rendelkeznek az ellenanyag-antigén komplexek (immunkomplexek), valamint a baktériumokhoz kötődő komplement komponensek. Mindebből már gondolható, hogy a természetes immunitás e fontos sejtje részt vesz a fajlagos immunvédekezésben is. A fagocitasejtekbe került partikulumokat a citoplazmában elhelyezkedő granulumok (lizoszómák) igen aktív enzimjei emésztik el. A védekezés első vonalában elhelyezkedő makrofágok az igen hatékony baktériumpusztító tevékenységük mellett fontos „toborzó és riasztó” tevékenységet is ellátnak citokinek (IL-1, TNF) kibocsátásával, az akut fázis fehérvérjék megjelenésének indukálásával és az érfalra ható faktorok aktiválásával. Ezáltal a különböző sejtek a szövetközi térbe, vagyis a fertőzés körzetébe tudnak behatolni.

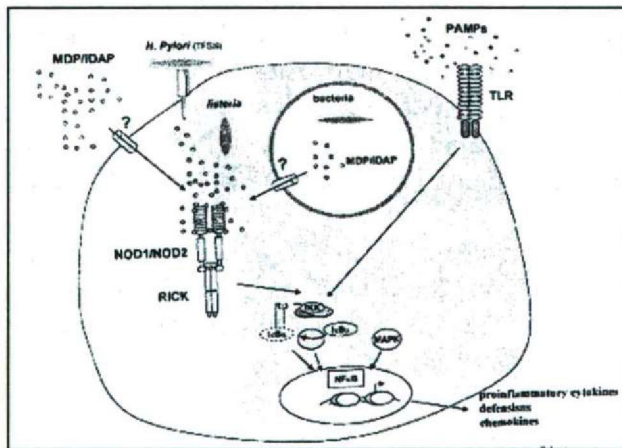
Fontos ismernünk nemcsak a cytoplazmába jutott baktériumok vagy azok partikulumainak megsemmisítésének folyamatát, hanem a receptorokon keresztül a sejtmaghoz eljutó jelátviteli rendszereket is, hiszen ezek indítják el a magfehérvérjék aktivációján keresztül az egyes citokin gének expresszióját és a megfelelő citokinek termelését és szekrécióját. Ezek



közül csak a lipopoliszacharidakra aktiválódó Toll receptor és a sejtmag jelátviteli sémáját (3. ábra), és a NOD1, NOD2 jelátviteli kaszkád aktivációját vázoljuk (4. ábra). Ez utóbbi molekulák mutációja súlyos patológiai állapotokkal járhat mint pl. granulomatosis Blau szindróma, sarcoidosis, familiáris hideg gyulladás szindróma, Muckle-Wells szindróma, neonatális szisztémás gyulladásos betegség.



**3. ábra.**  
Lipopoliszacharidák aktivációjának mechanizmusa monocitákban. LPS-re aktiválódó Toll-like receptor funkciója



**4. ábra.**  
Patogének és bomlástermékeiknek aktivációs újtjai a monocitákban. NOD 1 és NOD2 aktivációja és jelátviteli útja

A természetes védekezés másik fontos sejtpopulációja a nyiroksejtek családjához tartozó természetes öllő-, azaz NK-sejtek (Natural Killer cell). Ezekre a sejtekre a nagyságukon kívül morfológiailag az a jellemző, hogy plazmájuk granulumokat tartalmaz, melyekben a perforin és granzim, a szervezet legerősebb pusztító enzimjei találhatók. A baktériumok, víru-

sok, paraziták, idegen sejtek, daganatsejtek ezek révén pusztíthatók el azáltal, hogy a granulumok tartalma a mikrobákba, sejtekbe hatol, és kifejti citolitikus hatását. Az NK-sejtek funkciója azonos a fajlagos immunitásban szerepet játszó citotoxikus T limfocitákéval (CTL) azzal a különbséggel, hogy a citolízis nem antigén-specifikus, mivel az NK-sejtek nem rendelkeznek T-sejt-specifikus receptorral (TCR). A sejtek membránján megtalálhatók az Fc receptorok egyes formái, vagy azok rész láncai, a CD2 molekula, az IL-2 receptor jelátviteli komponense, továbbá az NK-sejtek funkcióját gátló és serkentő KIR, illetve KAR receptorok. A citokinek közül az IL-2, IL12, IL18, valamint az IFN és TNF nagymértékben növelik az NK-sejtek proliferációját, aktiválását. Említettük, hogy az NK-sejtek nem rendelkeznek specifikus antigénfelismerő képességgel, mégis meg tudják különböztetni a vírussal fertőzött transzformált sejteket, továbbá a daganatsejtek közül elsősorban azokat képesek elpusztítani, melyek sejtfelszínén nincs, vagy csak kis mennyiségben jutott MHC I osztályú antigén kifejeződésre. A KIR-gátló és KAR-serkentő (ölő funkciót gátló illetve serkentő receptor) sejtfelszíni receptorok szabályozó szerepében fontos tényezők az egyes MHC antigének allotípusai (immunogentiásban eltérő, genetikailag meghatározott fehérje) (pl. a HLA-C4 és C3A meghatározza a KIR receptor gátló funkcióját). Az említett receptorokon kívül még számos más serkentő, illetve gátló receptorok találhatók az NK-sejtek felszínén, melyek különböző molekulacsaládokhoz (pl. Ig, C-típusú lektin) tartoznak és szerkezetükben (Ig-domén, szénhidrátfelismerő domén) is eltérnek egymástól.

Végezetül idéznénk *Marco E. Bianchi* gondolatát, mely a természetes immunitás folyamatosságát és jelentőségét emeli ki az élőlények fejlődésében:

*„A biológia előrehalad az evolúció útján, az evolúció pedig egy „üstfoltozó” barkácsoló, mely új funkciót talál az „öreg” molekulák számára. Erre a legjobb példa az ősi sejtkomponensek újrafelhasználása jeladásra a készenlétben álló sejteknek, hogy az újabb veszélyt és a károsodást elhárítsák.”*